



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/55	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/20110 (43) Date de publication internationale: 15 septembre 1994 (15.09.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00209 (22) Date de dépôt international: 25 février 1994 (25.02.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/02568 5 mars 1993 (05.03.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, Avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUSSEAU, Anne [FR/FR]; 19, rue Daval, F-75011 Paris (FR). DOBLE, Adam [GB/FR]; 24, rue de Pontoise, F-75005 Paris (FR). LOUVEL, Erik [FR/FR]; 44 Quai de Jemmapes, F-75010 Paris (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, HU, JP, KR, NO, PL, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: USE OF ANTIEPILEPTICS SUCH AS CARBAMAZEPINE AND OXCARBAZEPINE FOR TREATING AIDS-RELATED NEURAL DISORDERS (54) Titre: APPLICATION D'ANTICONVULSIVANTS COMME LA CARBAMAZEPINE ET L'OXCARBAZEPINE, DANS LE TRAITEMENT DU NEURO-SIDA (57) Abstract The use of an antiepileptic selected from carbamazepine and oxcarbazepine or pharmaceutically acceptable salts thereof for treating AIDS-related neural disorders is disclosed. (57) Abrégé L'invention concerne l'application d'un anticonvulsivant choisi parmi la carbamazépine et l'oxcarbazépine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés dans le traitement du neuro-SIDA.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Application d'anticonvulsivants comme la carbamazépine et l'oxcarbazépine, dans le traitement du neuro-SIDA.

La présente invention concerne une nouvelle application thérapeutique des anticonvulsivants choisis parmi la carbamazépine et l'oxcarbazépine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

La carbamazépine et l'oxcarbazépine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés sont décrits comme anticonvulsivants et antiépileptiques notamment dans le brevet EP 50589.

Il a maintenant été trouvé de manière surprenante que ces composés peuvent aussi être utilisés dans le traitement du neuro-SIDA.

Le terme neuro-SIDA comprend les troubles démentiels, les troubles cognitifs, les neuropathies, les myopathies, les troubles oculaires et tous les symptômes neurologiques liés au virus HIV-1.

L'activité des composés dans le neuro-SIDA a été mise en évidence dans le test de la mort neuronale induite par la protéine GP-120, protéine d'enveloppe du virus HIV-1 selon le protocole suivant :

Des cultures de cellules corticales sont préparées selon la méthode décrite par SINDOU et coll., Brain Res., 572, 242-246 (1992). Après 8 à 10 jours de culture, les neurones ayant acquis une forme neuritique correcte sont utilisés pour les tests. Les cellules sont gardées à 37°C dans une étuve à CO₂ pour l'ensemble de l'expérience.

La survie neuronale est appréciée avant et après 24 heures d'application du produit à tester par une technique colorimétrique au Bleu de Tuspan en comptant des champs prédéterminés (méthode semi-quantitative). Un minimum de 4 boîtes de cultures par concentration (100 neurones par boîtes) a été analysé.

Dans une première série, la survie neuronale du milieu de culture a été déterminée sans aucun produit. La survie neuronale est alors d'environ 87%.

Dans une deuxième série, la toxicité de la GP120 en culture a été mise en évidence. La GP120 a été appliquée sur le milieu de culture pendant 24 heures seule à une concentration de 20 pmol et entraîne une mort neuronale de l'ordre de 43%.

- 5 Dans la troisième série, le produit à tester en solution dans le diméthylsulfoxyde (10^{-3} M) est appliqué 5 minutes avant l'application de GP120 et incubé ensuite pendant 24 heures à des concentrations de 10^{-7} à 10^{-8} mol.. La survie neuronale est supérieure à 80%.

- 10 Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophilline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate ou des dérivés de
15 substitution de ces dérivés.

- Les médicaments sont constitués par au moins un anticonvulsivant choisi parmi la carbamazépine et l'oxcarbazépine sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout
20 autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale ou parentérale.

- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon
25 l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de
30 magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des

élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 50 et 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 25 à 200 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

30	- Produit actif.....	50 mg
	- Mannitol.....	64 mg

	- Cellulose microcristalline.....	50 mg
	- Polyvidone excipient.....	12 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	16 mg
	- Talc.....	4 mg
5	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale anhydre.....	2 mg
	- Mélange de méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, dioxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

10 Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Produit actif.....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
15	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

20 Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Produit actif.....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
25	- Alcool benzylique.....	0,06 cm ³
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 cm ³
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 cm ³
30	- Eau.....q.s.p.	4 cm ³

L'invention concerne également le procédé de préparation de médicaments utiles dans le traitement du neuro-SIDA consistant à mélanger un anticonvulsivant choisi parmi la carbamazépine et l'oxcarbazépine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés avec un ou
5 plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

- 1 - Application d'un anticonvulsivant choisi parmi la carbamazépine et l'oxcarbazépine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés à la préparation de médicaments destinés au traitement du neuro-SIDA.
- 5
- 2 - Application selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments destinés au traitement des troubles démentiels, des troubles cognitifs, des neuropathies, de la myopathie, des troubles oculaires et de tous les symptômes neurologiques liés au virus HIV 1.
- 10
- 3 - Application selon la revendication 1 pour obtenir un médicament comprenant 25 à 200 mg de l'anticonvulsivant.
- 4 - Procédé de préparation d'un médicament utile pour le traitement du neuro-SIDA caractérisé en ce que l'on mélange un anticonvulsivant choisi parmi la carbamazépine et l'oxcarbazépine ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
- ~~15~~

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC 94/00209A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DTSCH MED WOCHENSCHR (GERMANY, WEST), DEC 16 1988, VOL. 113, NO. 50, PAGE(S) 1975-81, Hartung HP et al 'Neuromuskuläre Manifestationen der HIV-1- und HTLV-I-Infektionen.'	1-4
Y	see the whole document ---	1-3
X	EP,A,0 050 589 (CIBA-GEIGY AG) 28 April 1982 cited in the application	4
Y	see the whole document ---	1-3
X	EP,A,0 435 826 (CIBA-GEIGY AG) 3 July 1991	4
Y	see the whole document ---	1-3
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 1994

Date of mailing of the international search report

13.06.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krautbauer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 94/00209

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	19TH INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS, RIO DE JANEIRO, BRAZIL, OCTOBER 14-19, 1991.;& EPILEPSIA,, VOL. 32, SUPPL. 1, PAGE(S) 56, 1991 CURRAN H V et al 'COGNITIVE AND PSYCHOMOTOR EFFECTS OF OXCARBAZEPINE' see the whole document ---	1-3
Y	WO,A,93 01804 (PHARMAVENE, INC.) 4 February 1993 see the whole document ---	1-3
Y	J NEUROL (GERMANY, WEST), 1983, VOL. 230, NO. 3, PAGE(S) 183-92, Van den Bergh P et al 'Motor neuron rigidity. An electrophysiological, pharmacological and pathological study.' see the whole document ---	1-3
Y	J CLIN PSYCHOPHARMACOL (UNITED STATES), AUG 1986, VOL. 6, NO. 4, PAGE(S) 234-6, Essa M 'Carbamazepine in dementia.' see the whole document ---	1-3
Y	ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN EPILEPSY SOCIETY, SEATTLE, WASHINGTON, USA, DECEMBER,, VOL. 33, SUPPL. 3, PAGE(S) 69, 1992 KOPPEL B et al 'ANTIEPILEPTIC DRUG TREATMENT IN PATIENTS WITH AIDS' see the whole document ---	1-3
Y	CURR. OPIN. NEUROL. NEUROSURG. vol. 5, no. 4 , 1992 pages 508 - 513 B.S. MELDRUM 'Excitatory amino acid receptors and disease' see the whole document ---	1-3
Y	ARCH. NEUROL. vol. 48, no. 12 , 1991 pages 1281 - 1284 KIEBURTZ ET AL. 'Excitotoxicity and dopaminergic dysfunction in the Acquired Immunodeficiency Syndrome Dementia Complex' see the whole document ---	1-3

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 94/00209

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>EUR. J. PHARMACOL. vol. 219, no. 1 , 1992 pages 53 - 57 Z. CAI ET AL. 'Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainate- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca²⁺ levels in neuronal culture' see the whole document -----</p>	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0050589	28-04-82	AU-B- 550154	06-03-86
		AU-A- 7654281	22-04-82
		CA-A- 1184117	19-03-85
		GB-A, B 2085730	06-05-82
		JP-A- 57095911	15-06-82
		US-A- 4431641	14-02-84

EP-A-0435826	03-07-91	NONE	

WO-A-9301804	04-02-93	NONE	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 5 A61K31/55

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DTSCH MED WOCHENSCHR (GERMANY, WEST), DEC 16 1988, VOL. 113, NO. 50, PAGE(S) 1975-81, Hartung HP et al 'Neuromuskuläre Manifestationen der HIV-1- und HTLV-I-Infektionen.'	1-4
Y	voir le document en entier ---	1-3
X	EP,A,0 050 589 (CIBA-GEIGY AG) 28 Avril 1982 cité dans la demande	4
Y	voir le document en entier ---	1-3
X	EP,A,0 435 826 (CIBA-GEIGY AG) 3 Juillet 1991	4
Y	voir le document en entier ---	1-3
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 Mai 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12.06.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Krautbauer, B

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

Catégorie :

Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents

no. des revendications visées	
-------------------------------	--

3	Y	<p>EUR. J. PHARMACOL. vol. 219, no. 1 , 1992 pages 53 - 57 Z. CAI ET AL. 'Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainate- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca²⁺ levels in neuronal culture' voir le document en entier</p>
---	---	---

1-3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 94/00209

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0050589	28-04-82	AU-B- 550154	06-03-86
		AU-A- 7654281	22-04-82
		CA-A- 1184117	19-03-85
		GB-A, B 2085730	06-05-82
		JP-A- 57095911	15-06-82
		US-A- 4431641	14-02-84

EP-A-0435826	03-07-91	AUCUN	

WO-A-9301804	04-02-93	AUCUN	
